Ueber das Verhalten von Wismutpräparaten im Darmtraktus des Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adolf Godlewsky,
cand. med. aus Gerolzhofen.

München, 1898.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Ueber das Verhalten von Wismutpräparaten im Darmtraktus des Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

der

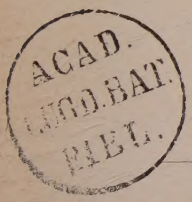
hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adolf Godlewsky,
cand. med. aus Gerolzhofen.



München, 1898.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Referent: **Herr Geheimrat Prof. Dr. von Ziemssen.**

Meinen teueren Eltern

in

Liebe und Dankbarkeit.

Zu den vielen medizinischen Heilmitteln, die im Laufe der Jahre eine wechselvolle Beurteilung gefunden haben, gehört in erster Linie das Wismutmetall. Von der einen Seite wurde dasselbe als ein unschätzbares Medikament bezeichnet, das niemals seine Wirkung verfehlte, auf anderer Seite dagegen gleich Null erachtet.

Noch zu Beginn des vorigen Jahrzehnts haben Nothnagel und Rossbach[1]) demselben jede Bedeutung abgesprochen, indem sie erklärten: „Es gehört eine grosse Selbstüberwindung dazu, das offizinelle und immer noch häufig verordnete basisch salpetersaure Wismut in einem wissenschaftlichen Werke fortzuführen.“ Ferner: „Wir müssen mit Entschiedenheit dafür eintreten, das basisch salpetersaure Wismut aus der Zahl der therapeutisch angewendeten Mittel zu streichen.“ Allerdings haben sie später ihre frühere Meinung von der therapeutischen Wirksamkeit dieses Präparats auf Grund ihrer erweiterten Erfahrungen wiederrufen und sind „zu der Ueberzeugung gelangt, dass Bismut. subnitric. unter Umständen ein vorzügliches Mittel sei.“

In neuester Zeit sind von verschiedenen anderen Autoren bezüglich eines zweiten Wismutpräparates, des Dermatols, das bei innerlicher Anwendung mit dem Bismut. subnitr. so ziemlich auf derselben Stufe steht, äusserst günstige Resultate berichtet worden. So wurde dasselbe von Werter, Colasanti und Dutto[2])

und in hiesiger kgl. medizinischen Poliklinik[3]) bei Diarrhoen, Darmblutungen, lenteszierenden Geschwüren, Ulcus ventriculi mit ausgezeichnetem Erfolg angewendet.

Es scheint also, dass die Wismut-Verbindungen in unserer Zeit sich einen festen Platz im Arzneischatz erringen. Unter diesen Umständen dürfte es nicht unangebracht sein, der Frage näher zu treten, wie lange sich die hauptsächlichsten Präparate des Bismutum im Darmtraktus des Menschen aufhalten, zumal da in der Litteratur genauere Angaben hierüber nicht existieren. Ich habe es deshalb auf Anregung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Geheimrat Prof. v. Ziemssen, unternommen, diesbezügliche Untersuchungen anzustellen, habe aber bei denselben zugleich auch auf das übrige Verhalten des Metalls einigermassen Rücksicht genommen.

Die Präparate, die hiezu verwendet wurden, sind: Bismutum subnitricum, Bismutum subsalicylicum und Dermatol, welche Medikamente von den Wismutverbindungen wohl die hauptsächlichste Verwendung finden.

Der Nachweis derselben in den Faeces geschah auf mikroskopischem Wege.

Bismutum subnitricum: Es ist ein weisses, geschmackloses, in Säuren lösliches Pulver, seit 2 Jahrhunderten unter dem Namen Magisterium Bismuti bekannt und angewandt. Wenn man etwas von diesem Pulver mikroskopisch bei etwa 300 facher Vergrösserung untersucht, so zeigt sich folgendes: Im Gesichtsfeld befinden sich, überallhin zerstreut, längliche, oft bis zu 3 und 5 cm grosse, teils rhombische, teils rechteckige helle Krystalle, von denen viele eine auffallend regelmässige, ganz glattrandige Form besitzen.

Bismutum subsalicylicum: Dasselbe ist das basisch salicylsaure Wismutoxid, ebenfalls ein in Wasser unlösliches, geschmackloses, weisses Pulver. Unter dem Mikroskop stellt es sich ebenso wie das vorhergenannte Präparat zusammengesetzt aus farblosen, im allgemeinen jedoch dünneren und fadenförmigen Krystallen dar.

Dermatol: Es ist basisch gallussaures Wismut (Bismutum gallicum basicum oder subgallicum), ein im Wasser unlösliches, geruchloses, gelbes Pulver. Bei mikroskopischer Betrachtung desselben zeigt sich das Gesichtsfeld wegen der gelben Farbe des Substrats zwar verdunkelt, es lässt aber ebenfalls krystallförmige Körper erkennen, welche an Form ungefähr die Mitte zwischen Bismut. subnitr. und Bismut. subsalicylic. einnehmen.

In eben den geschilderten Formen repräsentieren sich diese Wismutpräparate nach innerlicher Aufnahme auch in den Faeces, jedoch mit der einen Veränderung, dass die Krystalle konstant braun bis schwarz erscheinen.

V. Jaksch[4]) hat zuerst auf dieses Verhalten aufmerksam gemacht. Er sagt darüber: „Nach Gebrauch von Wismutpräparaten sieht man fast regelmässig in den Stühlen Krystalle, welche mit dem Chlorhämatin, also Häminkrystallen täuschende Aehnlichkeit haben. Die Krystalle bestehen aus Schwefelwismut, wovon man sich leicht durch folgendes Vorgehen überzeugen kann. Versetzt man etwas salpetersaures Wismut mit Schwefelammoniumlösung, so entstehen genau dieselben Bildungen.“

Man kann wohl annehmen, dass dieser mikrosko-

pische Weg der Untersuchung, wenn er mit der nötigen Ausdauer verfolgt wird, exakte Resultate ergibt. Wenn also mittels des Mikroskops keine Wismutkrystalle in den Faeces mehr nachgewiesen werden können, so darf man daraus schliessen, dass dann das Metall aus dem Darmtraktus ganz verschwunden ist. Selbstverständlich habe ich nach dem Auffinden der letzten Spuren von Wismut noch mehrere Tage lang nach dem betreffenden Präparat in den Faeces gefahndet, bis ich mich von dem negativen Resultat vollkommen überüberzeugt habe.

Zu meinen Untersuchungen habe ich Patienten gewählt, ohne Rücksicht auf die Art ihrer Krankheit, Leute, von denen ich eben annehmen durfte, dass sie längere Zeit in der Klinik verbleiben würden.

I.

Ramsauer Marie, erhielt seit 23. XII. 96 wegen Ulcus ventriculi (?) Bismut. subnitric. und zwar abends 1 Kaffeelöffel voll in Milch, am 11. I. 97 zum letzten Mal.

12. I. 97: Farbe der Faeces: dunkelbraun bis schwarz.

Befund durch das Mikroskop: Diffuse Verbreitung von länglichen, im allgemeinen rhombischen und rechteckigen, dunkelbraunen Wismutkrystallen, die auch oft zu mehreren über- oder nebeneinander liegen.

13. I. Farbe: graubraun.

Befund: die Zahl der Krystalle nimmt etwas ab.

In den nächsten Tagen nehmen die Faeces immer mehr eine braunere Färbung an, bis dieselbe am 18. I. eine normale gelbe geworden ist. Ebenso werden auch die Krystalle im Gesichtsfeld immer geringer.

24. I. 97: Letzte Spuren von Wismutkörpern.

Also 13 Tage nach der letzten Dosis ist Bismut. subnitr. noch nachzuweisen.

II.

Bauer Marie, erhielt am 11. I. 97 abends 7 h eine einmalige Dosis von 5 gr Bismut. subnitr.

12. I. Farbe: braun.
Befund: negativ.

13. I. Ebenso.

14. I. Entleerung 7 h morgens.
Farbe: dunkelbraun.
Befund: Krystalle zahlreich vorhanden, nach 60 Stunden also zum 1. Mal nachweisbar.

17. I. Farbe: graubraun.
Befund: Grosse Anzahl.

18. I. Farbe: braun.
Befund: Mässige Anzahl.

19. I. Farbe: gelbbraun.
Befund: Spärliche Anzahl.

23. I. Zum letzten Mal Spuren von Wismut.
Dauer: 12 Tage.

III.

Forthofer Josef, erhielt am 15. und 16. I. abends 7 h je 5.0 gr. Bismut. subnitr.

16. I. Entleerung: 6 h abends.
Farbe: gelblich-braun.
Befund: mässige Anzahl von dunklen Krystallen, also nach 23 h nachweisbar.

18. I. Farbe: dunkelbraun.
Befund: sehr zahlreich.

21. I. Farbe: gelbbraun.
Befund: spärliche Menge.
30. I. Letzte Spuren.
Dauer: 14 Tage.

IV.

Krommer Willibald, erhielt vom 15. bis 26. I. abends 7 h je 5 gr Bismut. subnitric., im ganzen 60 gr.

16. I. Entleerung: 4 h nachmittags.
Farbe: dunkelbraun.
Befund: spärliche Menge, also nach 21 Stunden nachweisbar.

Die Faeces nehmen in den folgenden Tagen eine immer schwärzere Färbung an, verlieren dann dieselbe allmählich, bis sie am 1. II. wieder gelbbraun sind.

13. II. Letzte Spuren.
Dauer: 18 Tage.

V.

Fischer Johann, erhielt vom 27. bis 29. I. 3 Dosen à 10 gr Bismut. subnitric. abends $^1/_2$8 h.

28. I. Entleerung: 1 h nachmittags.
Farbe: grauschwarz.
Befund: zahlreich, also nach 17 Stunden nachweisbar.

Die Faeces haben ihren unangenehmen Geruch verloren, derselbe ist sogar etwas eigentümlich süsslich.

12. II. Letzte Spuren.
Dauer: 14 Tage.

VI.

Drexler August, bekam am 27. I. 5 gr. Bismut. subnitric.

2. II. Farbe: graubraun.
Befund: stark positiv.
7. II. Farbe: braun.
Befund: spärliche Menge.
12. II. Letzte Spuren.
Dauer: 16 Tage.

VII.

Neumann Gustav, erhielt am 19. III. abends 7 h 5 gr Bismut. subnitr.

22. III. Farbe: schwarz.
Befund: stark positiv.
29. III. Letzte Spuren.
Dauer: 10 Tage.

VIII.

Grassl Johann, bekam am 30. IV. abends 7 h 10 gr Bismut. subnitr.

2. V. Farbe: dunkelbraun.
Befund: positiv.
Geruch: süsslich.
12. V. Farbe braun.
Befund: spärliche Anzahl.
18. V. Letzte Spuren.
Dauer: 18 Tage.

IX.

Sedlmayer Margarethe. erhielt am 16. und 17. V. abends 7 h je gr Bismut. subnitr.

17. V. Entleerung: 6 h morgens.
Farbe: braun mit einem Stich ins Schwärzliche.
Befund: positiv; also nach 11 Stunden Wismut schon nachweisbar.

Geruch: süsslich.

18. V. Farbe: schwarzgrau.
Befund: sehr grosse Menge von Krystallen.
Geruch: ausgeprägt süsslich.

20. V. Farbe: grau.
Befund: wie vorher.

23. V. Farbe: dunkelbraun.
Befund: zahlreich.
Geruch: immer noch süsslich.

31. V. Letzte Spuren.

Dauer: 14 Tage.

Bismutum subsalicylicum.

X.

Bitscher Anna, erhielt vom 10.—13. II. abends 7 h je 5 gr Bismut. subsalicylic.

12. II. Entleerung: 8 h morgens.
Farbe: schwarz.
Befund: zahlreiche, dünne, schmale dunkelbraune Krystalle, ferner dazwischen eingelagert, etwa hirsekorngrosse dunkle Körperchen.
Geruch: süsslich.

19. II. Farbe: braungelb.
Befund: mässige Anzahl.

27. II. Letzte Spuren.

Dauer: 14 Tage.

XI.

Stölzl Anton, bekam am 23. und 24. abends 7 h je 5 gr Bismut. subsalic.

24. II. Entleerung: 3 h nachmittags.
Farbe: schwarz.
Befund: wie bei X, also nach 20 Stunden nachweisbar.
Geruch: süsslich.
27. II. Farbe: grau.
Befund: zahlreich.
1. III. Farbe: gelb.
Befund: noch positiv.
5. III. Letzte Spuren.
Dauer: 9 Tage.

XII.

Holzapfel Anton, erhielt am 23. und 24. II. abends 7 h je 5 gr Bismut. subsalic.

25. II. Entleerung: 8 h vormittags.
Farbe: dunkelgrau.
Befund: wie bei X.
Geruch: süsslich.
27. II. Farbe: schwarz.
Befund: wie vorher.
4. III. Farbe: grau.
Befund: mässige Anzahl.
8. III. Letzte Spuren.
Dauer: 12 Tage.

Dermatol.

XIII.

Krommer Willibald, bekam vom 17.—22. II., jedesmal abends und morgens 0,5 gr Dermatol, im ganzen 10 Dosen à 0,5 gr.

19. II. Farbe: braun mit schwarzen Einlagerungen.
Befund: das Gesichtsfeld zeigt dunkle, teils dem Bismut. subnitr, ähnliche Krystalle, die jedoch im allgemeinen nicht diese regelmässige rhombische oder rechteckige Form besitzen, teils hirsekorngrosse Körper, teils dunkelbraune, schollige Massen.
22. II. wie vorher.
27. II. Farbe: dunkelbraun.
Befund: ziemliche Menge.
8. III. Letzte Spuren.
Dauer: 16 Tage.

XIV.

Ruiter Anna, erhielt am 13. III. 6 h abends 1 gr, dann am 14. III. 8 h morgens 1 gr und abends 0,5 gr Dermatol.

14. III. Entleerung: $6^1/_2$ h morgens.
Farbe: grau.
Befund: wie bei XIII, also nach 12 Stunden nachweisbar.
Geruch: süsslich.
16. III. Farbe: grau.
Befund: äusserst reichlich.
Geruch: süsslich.
22. III. Farbe: gelb.
Befund: geringe Menge.
25. III. Letzte Spuren.
Dauer: 11 Tage.

XV.

Henneberger Anna, bekam 4 Dosen à 0,5 gr Der-

matol, und zwar vom 16. V. an, immer abends und morgens.

17. V. Entleerung: abends 7 h.
Farbe: } wie bei XIII.
Befund: }
Geruch: nicht unangenehm.

22. II. Stuhl diarrhoisch; in der ziemlich gelben, flüssigen Masse schwimmen dunkle, kleine Knollen herum, in denen sich Dermatolkrystalle nachweisen lassen.

27. V. Letzte Spuren.

Dauer: 10 Tage.

XVI.

Bader Fanny, bekam 4 Dosen à 1,0 gr Dermatol, und zwar am 18. u. 19. V., jedesmal abends und morgens.

20. V. Entleerung: 7 h abends.
Farbe: } wie bei XIII.
Befund: }

22. V. Farbe: tiefschwarz.
Befund: bedeutende Menge.

26. V. Farbe: braun.
Befund: mässige Menge.

Zeigen sich im Gesichtsfelde die Dermatolkrystalle vereinzelt, dann sind sie fast nicht zu unterscheiden von denjenigen des Bismut. subnitric.

31. V. Letzte Spuren.

Dauer: 12 Tage.

Aus dieser Reihe von Untersuchungen und aus anderen hier nicht genannten Befunden hat sich mir folgendes ergeben:

1. Die Faeces werden durch das Bismutmetall schwarz gefärbt; jedoch hält diese Färbung nur einige Tage nach der letzten Aufnahme des Medikaments an, und geht allmählich zum normalen Verhalten über, das gewöhnlich gegen Ende der ersten oder zu Beginn der zweiten Woche erreicht wird.

2. Die Faecalmaterien verlieren nach innerlicher Anwendung des Wismuts ihren sonst unangenehmen Geruch, eine Erscheinung, die auch schon von vielen Seiten beobachtet wurde; ja dieselben nehmen sogar einen süsslichen Geruch an, der so lange bestehen bleibt, als die Exkremente schwarz gefärbt sind. Sobald diese ihre normale Färbung anzunehmen beginnen, stellt sich auch der unangenehme faeculente Geruch wieder ein.

3. Wenn keine Ostipation besteht, so gelangt das Wismut nach verhältnismässig kurzer Zeit — 9 bis 11 Stunden — mit den Faeces zur Ausscheidung. Allerdings ist es keine grosse Menge, die da zum Vorschein kommt, was schon aus der geringen Verfärbung und der beschränkten Geruchlosigkeit der Stühle ersichtlich ist. Der stärkeren Schwarzfärbung entspricht auch eine grössere ausgeschiedene Menge.

4. Bezüglich der Frage, wie lange das Wismut sich im Darmkanal aufhält, darf man bei kleineren Gaben im allgemeinen eine Dauer von 10—14 Tagen, bei grösseren Dosierungen eine solche von 14—18 Tagen annehmen. Jedoch ist dieses Verhalten keineswegs immer so zu charakterisieren, vielmehr ist es oft individuell verschieden.

Genauere Angaben über diesen Punkt finden sich in der Litteratur nicht. Monneret[5]) erwähnt nur

kurz, dass er einmal noch nach 40 Tagen Bismut in den Entleerungen habe nachweisen können. (?)

Ebenso unvollständig ist die Notiz von Bricka[6], Ein 70jähriger Kranker, an chronischen Durchfällen leidend, wurde vom 12. September 1863 an 12 Tage lang mit steigenden grossen Dosen von Magisterium Bismuti behandelt. Im ganzen bekam er 275 g. Noch am 29. September und 2. Oktober, also länger als eine Woche nach der letzten Einnahme von Bismut, konnten im Harn und in den Faeces ansehnliche Mengen des Metals nachgewiesen werden. Am 10. Oktober soll die Untersuchung der Faeces auch noch von positivem Erfolg gewesen sein.

Die Entstehung der Schwarzfärbung der Stühle ist nach der Anschauung der meisten Autoren auf Schwefelwasserstoff zurückzuführen, der mit dem Wismut sich zu Schwefelwismut verbindet.

Jedoch glaubt Schmèlzer[7], dass bei den bläulich-schwarzen, offenbar wismuthaltigen Pigmentierungen mancher Schleimhäute, die einige Experimentatoren an toxisch zu grunde gegangenen Tieren beobachtet haben, an Ablagerungen von Wismutoxydul resp. dessen Albuminatverbindung, insonderheit mit Derivaten des Hämoglobins, gedacht werden müsse.

Um sich ferner über die Verteilung und Lokalisation des Wismut im Darmkanal des Menschen zu orientieren, ist es zweckmässig, Moribunden kurz vor ihrem exitus letalis dieses Metall zu geben und den Darmschlauch derselben post mortem daraufhin zu untersuchen. Ich habe dieses Verfahren öfters versucht, doch haben sich demselben grosse Schwierigkeiten in den Weg gestellt. Denn gewöhnlich sind Moribunde

nicht mehr in der Verfassung, die grösseren Gaben, die hiezu nötig sind, zu sich zu nehmen, oder sie erbrechen das Aufgenommene wieder. Und ich konnte mich leider nur darauf beschränken, solchen Kranken, deren Tod man in nächster Zeit erwarten durfte, Wismut zuzuführen.

Hievon 2 Beispiele:

XVII.

Porzner Josef, erhielt am 31. I. und 1. II. je 5 gr und am 2. II. 10 gr Bismut. subnitr.

Patient starb am 16. II. Tags zuvor waren Wismutkrystalle noch nachzuweisen. Bei der Sektion zeigten der Magen und Dünndarm abgesehen von ödematöser Schwellung und Hyperämie einzelner Teile der Schleimhaut nichts Charakteristisches, wohl aber beobachtete man um die Ileocoecalklappe herum dunkle, streifige Verfärbung. Im Colon und im Anfangsteil des Coecum zeigte sich diese Veränderung der Darmwand in noch höherem Grade. Unter dem Mikroskop konnte man in dem abgestreiften Schleim deutlich typische Formen von Wismutkrystallen erkennen.

XVIII.

Stölzl Anton, bekam vom 8.—12. III. je 1 gr Dermatol, im ganzen 5 gr.

Am 21. III. starb Patient. Die Sektion ergab in Bezug auf den Magendarmkanal nichts Besonderes, nur am Ende des Dünndarms fanden sich geringe flüssige, schwärzlich-grüne Massen, in welchen Wismutkörper nachgewiesen werden konnten.

Mit diesem Befund stimmen im allgemeinen auch die Angaben Steinfelds[8] überein. Dieser beobachtete bei Tieren, die er mit Wismut traktiert hatte, auf der Schleimhaut des Coecum, proc. vermic. und der Ileocoecalklappe ganz konstant intensive dunkle Verfärbungen, die er auf Bildung von Schwefelwismut zurückführt. Auch in der Dünndarmwandung wird nach demselben das Wismutmetall abgelagert.

Nachdem also festgestellt ist, dass das Wismut verhältnismässig lange Zeit sich im Darmtraktus aufhält, so drängt sich einem unwillkürlich die Frage auf, welches denn die Ursache dieses langen Verweilens ist. Man sollte doch meinen, dass z. B. bei diarrhoischen Stühlen das Wismut rasch aus dem Darm herausgeschwemmt werden müsste. Und trotzdem zeigt sich auch in diesem Falle, dass das Metall ziemlich lange hier verweilt.

Bricka gibt an, das Wismut lokalisiere sich nach seiner Resorption in der Leber und werde von da aus auf dem Wege der Galle sehr langsam in den Darm ausgeschieden. Diese Theorie dürfte sehr unwahrscheinlich sein, zumal da Bricka die Untersuchung der Galle auf Wismut gar nicht vorgenommen hatte.

Ferner müsste das Metall nach seiner Resorption und Ausscheidung in seiner Form doch auch einigermassen verändert werden, was aber den wirklichen Thatsachen widerspricht. Denn, wie bereits oben erwähnt, repräsentieren sich mikroskopisch die Wismutkrystalle in den Faeces noch nach 14 und 18 Tagen genau so wie in ihrer ursprünglichen dargereichten Pulverform. Es soll aber damit nicht gesagt sein, dass nicht doch auch ein kleiner Bruchteil der einge-

nommenen Wismutmenge resorbiert werden kann, worauf ich noch weiter unten zurückkommen werde.

Vielmehr ist es höchst wahrscheinlich, dass ein grosser Teil des Metalls zwischen die Falten, Zotten und Einbuchtungen der Darmschleimhaut gelangt, sich hier gewissermassen fest einnistet und vermöge der Schwere der Krystalle und ihres festen Haftens sich nur äusserst schwer von der Darmwandung entfernt und langsam fortbewegt wird. Ist mir doch oft bei meinen Untersuchungen zur Wahrnehmung gekommen, dass bei diarrhoischen Stühlen im mikroskopischen Gesichtsfeld ein kontinuierlicher Flüssigkeitsstrom sich überallhin schlängelte, der alle feste Partikelchen mit sich fort riss und nur die Wismutkrystalle infolge deren Schwere fast unbeweglich an ihrem Platze liess.

Es soll ja auch die Wirkungsweise des Wismut bei ulcerativen Prozessen im Magendarmkanal nach T r a u b e darin bestehen, dass das Metall auf der rauhen Geschwürsfläche sich festsetzt, darüber eine schützende Decke bildet und Reizung der blossgelegten sensiblen Nervenenden verhindert. Dabei kann schliesslich über der arrodierten Stelle auch eine dauernde feste Borke entstehen, unter deren Schutz eine Heilung der Arrosion sich einstellen kann.

Was endlich die Resorptionsfähigkeit der Wismutpräparate anlangt, so ist zu unterscheiden das Verfahren der subkutanen Injektion, die Anwendung des Medikaments bei Wundflächen und die per os.

Dass bei dem ersten und zweiten Punkt eine Resorption des Metalls erfolgt und hernach auch Vergiftung hervorgerufen werden kann, ist nicht zu verwundern; hierüber sind alle Autoren einig und es existieren eine Reihe von solchen Untersuchungen.

Stefanowitsch[9] verwendete ein lösliches Wismutsalz, das Bismutum citricum ammoniatum, und konnte bei Hunden durch ein Gramm dieses Salzes pro 1000 gr Körpergewicht eine akute Vergiftung hervorrufen. In den Nieren, Leber, Herz fand er Veränderungen gleich denen durch Phosphor, das Verhalten in der Mundhöhle ähnelte dem bei Quecksilberintoxication.

Ebenso berichtet Feder-Mayer[10] von Vergiftungserscheinungen nach subkutaner Injektion von Bismut. citr. ammoniat. Derselbe konnte in der Asche der Leber, des Magens, der Drüsen, der Knochen, Faeces und des Harns bei qualitativer Analyse Wismut nachweisen.

Mory[11], der gleichfalls teils mit citronensaurem Wismutnatron teils mit citronensaurem Wismutammonium experimentiert hat, will im wesentlichen dieselben Erscheinungen bei seinen Versuchstieren hervorgerufen haben. Im Harn, Darm- und Mageninhalt und in der Galle fand sich Wismut.

Sehr sorgfältig sind die Versuche von Steinfeld. Er benutzte hiebei eine schwach alkalische Lösung von weinsaurem Wismutnatrium und konnte durch subkutane Injektion bei verschiedenen Tieren eine Vergiftung derselben bewirken. Die Sektion ergab ausser verschiedenen Veränderungen im Darm Nekrose des Epithels der Tubuli contorti in den Nieren, sowie Exsudat in den Glomerulikapseln. Durch chemische Untersuchung wurde Wismut im Blut, Harn, Leber, Magen, Drüsen, Dickdarmwand und in den Nieren, aber nicht in der Galle, dem Gehirn und Muskeln konstatiert.

Aehnliche degenerative Veränderungen in der Niere

fand Prof. Langhaus[12], nachdem er an 3 aufeinander folgenden Tagen je 5 gr einer 20prozentigen Bismut. nitric.-Mischung Kaninchen subkutan injizierte.

Dass ferner auch von Wundflächen aus Wismut resorbiert wird und nachteilige Wirkungen ausüben kann, zeigen die gemachten Beobachtungen von Kocher[13], Petersen[14], Israel[15] und andern. In vielen Fällen stellte sich ein: eine akute Stomatitis mit bedeutender Salivation, starke Schwellung des Zahnfleisches, der Zunge und des Rachens, Lockerung der Zähne und Schwarzfärbung des Zahnfleisches, ferner Darmkatarrh mit Leibschmerzen und Durchfällen, endlich desquamative Nephritis mit Auftreten von Eiweiss und körnigen Cylindern und Abstossung des Nierenepithels.

Anders ist das Verhalten des Wismutmetalls bei Anwendung per os. Zwar haben auch in diesem Falle einige ältere Aerzte Intoxikationserscheinungen infolge von Resorption des Medikaments beobachten können.

So bemerkte Löwenstein[16], der einem an Cardialgia gastrica mit Erbrechen Leidenden Magist. Bismuti gab, Speichelfluss mit einer schon auffallenden Aufwulstung der inneren Backenfläche, der linken Zahnfleisch- und Zungenseite.

Orfila[17] stellte genaue Experimentaluntersuchungen an Tieren an. Er sah, dass die mit Wismutpräparaten behandelten Tiere unter Erbrechen, beständigem Zittern, Konvulsionen, erschwerter Respiration zu Grunde gingen, und kam infolgedessen zu dem Schluss, dass alle Wismutpräparate, welche Sauerstoff enthielten, absorbiert werden und besonders giftig auf das Nervensystem wirken. Im Magen, Leber, Milz und Urin fand er Wismut vor.

Jedoch müssen die Intoxikationserscheinungen, die die genannten Autoren und noch andere geschildert haben, höchst wahrscheinlich auf Beimengungen anderer toxischen Stoffe zu den verwendeten Wismutpräparaten zurückgeführt werden; das verdächtige Medikament wurde späterhin auf seine chemische Zusammensetzung geprüft und es stellte sich heraus, dass in demselben stets ein Gehalt von Arsen oder Blei, oder Kupfer, Silber, Antimon, freier Salpetersäure vorhanden war.

Im allgemeinen darf man sagen, sind von den Klinikern und Aerzten bei innerlichem Gebrauch von reinen Präparaten trotz hoher Gaben keine nachteiligen Folgen beobachtet worden.

So brachte Monneret bei Cholerakranken, bei Dysenterie und Darmgeschwüren Tuberkulöser Dosen von 20—40 gr pro die ohne Schaden zur Anwendung.

Rèal[18] verabreichte das Bismutsalz Typhuspatienten bis zu 30 gr pro die.

Solger[19] führt an, dass einzelne Personen 50—200,0 gr in toto ohne Belästigung in sich aufnahmen.

Und die von Henoch[20] mit Bismut. subsalicylic. und in neuester Zeit von Dutto und Colasanti und in hiesiger medizinischen Poliklinik mit Dermatol gemachten Erfahrungen dürften ebenfalls von der Ungiftigkeit des Metalls zeugen.

Wenn wir also die Angaben der älteren Autoren, wonach das Wismut, per os gegeben, in grösseren Quantitäten resorbiert und toxisch wirkt, als nicht massgebend bezeichnen, da die aufgetretenen Vergiftungserscheinungen auf die Unreinheit resp. fehlerhafte Zusammensetzung der Präparate zurückgeführt werden müssen, sollen wir nun deshalb annehmen, dass unsere

chemisch reinen Verbindungen, bei welchen keinerlei unangenehme Nebenerscheinungen wahrgenommen worden sind, im Magendarmkanal absolut unresorbierbar seien?

Allerdings ist die Ansicht Koberts[21], dass die Metalle vom Magendarmkanal aus bei intakter Schleimhaut unresorbierbar sind, keineswegs als unbegründet von der Hand zu weisen. Die Erklärung hiefür liegt nach diesem Autor darin, dass die Magen- und Darmepithelien, solange sie gesund sind, den Durchtritt des Metalls verhindern und zwar solange als ein gewisser Konzentrationsgrad der Metallsolution nicht überschritten wird. Tritt aber dies ein, oder aber werden die Zellen mit grossen Quantitäten einer wenn auch schwachen Lösung gleichsam überschwemmt, so werden sie in ihrer Lebensfähigkeit beinträchtigt und erkranken. Die Aufnahme des giftigen Metalls in das Blut geht jetzt ganz leicht von statten.

Zu dieser Anschauung kam auch Steinfeld bei seinen Untersuchungen.

Doch wie sind dann die Angaben zu erklären, nach denen z. B. Lewald[22] in der Milch einer Ziege nach Darreichung von 0,9154 gr Magister. Bismuti nach 24 Stunden Wismut nachweisen konnte? — Oder die Thatsache, dass Bergeret und Mayençon[23] im Laufe zweier Monate täglich den Urin von Kranken, welche Mag. Bism. erhielten, untersuchten und immer Wismut mit grosser Deutlichkeit konstatieren konnten, ferner, dass dieselben Autoren in der Punktionsflüssigkeit eines mit Ovarialkystom behafteten Mädchens, welches ein paar Tage lang Wismut bekommen hatte, solches gefunden haben?

Endlich der Umstand, dass auch wir im hiesigen klinischen Institut durch chemische Analyse Wismut im Urin haben nachweisen können?

Die Erwägung dieser Thatsachen zwingt uns zu der Annahme, dass das Wismutmetall, wenn auch in sehr beschränkter Menge, vom Magendarmkanal aus, vielleicht sogar bei intakter Schleimhaut, rasch resorbiert und ausgeschieden wird.

Nachdem wir also gesehen haben, dass die Wismutverbindungen doch nicht zu den ganz indifferenten Mitteln zu rechnen sind, so geht daraus hervor, dass wir mit diesem Medikament nicht allzu freigebig schalten und walten dürfen. Zugegeben, dass bei innerlicher Darreichung desselben keinerlei üble Nachwirkungen beobachtet werden, wie ja auch in der That in der Litteratur ein sicher bewiesener Todesfall nicht verzeichnet ist, doch wer bürgt dafür, dass bei länger währender Aufnahme dieses adstringierenden Metalls nicht doch langsam verlaufende, vielleicht erst nach Jahren in Erscheinung tretende degenerative Prozesse in der Niere sich ausbilden, die mit der früheren Wismutbehandlung nur nicht mehr in Beziehung gebracht werden?

Dieses Verhalten des Wismuts wäre mutatis mutandis zu vergleichen mit dem des Bleies. Bei diesem Metall treten die Symptome der chronischen Vergiftung ja auch oft erst nach Jahren zu Tage.

Es wäre nur zu wünschen, dass diese hochwichtige Frage näher ins Auge gefasst werde, um über das Wismut und seine Verbindungen ein endgültiges Urteil abgeben zu können.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Ziemssen für die Anregung zu dieser Arbeit und die Ueberlassung des Materials, sowie Herrn Privatdozent Dr. Rieder für die freundliche Unterstützung bei meinen Untersuchungen meinen besten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Nothnagel-Rossbach, Arzneimittellehre.
2. Colasanti u. Dutto, Rizerche sul arione therapeutica del dermatolo. Bulletino della R. Akademica di Roma. Anno XVII 1890/91.
3. Münchener med. Wochenschrift 1897 Nr. 19.
4. V. Jacksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. 2. Aufl. 1889.
5. Monneret, Cannstadt, Jahresbericht 1854.
6. Bricka Léon, Cannstadt, Jahresbericht 1864.
7. Schmelzer Wilhelm, Inaugural-Dissertation. Dorpat 1896.
8. Steinfeld, Inaugural-Dissertation, Dorpat 1884.
9. Stefanowitsch, Inåug.-Dissertation, Petersburg 1869.
10. Feder-Meyer, Inaugural-Dissertation, Würzburg 1883.
11. Mory, Inaugural-Dissertation, Bern 1883.
12. Langhans, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Leipzig 1885 Bd. XXII.
13. Kocher, Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann, 1882 Nr. 224.
14. Petersen, Deutsche med. Wochenschrift, 1883 Nr. 25.
15. Israel, Chirurg. Centralblatt, 1883 X. Nr. 23.
16. Löwenstein, Franks Magazin, Bd. IV 1854.
17. Orfila, Lehrb. d. Toxikologie, Teil II, Braunschweig 1853.
18. Réal, Centralblatt für klinische Medicin, 1885.
19. Solger, Deutsche medicinische Wochenschrift, 1886 Nr. XXII.
20. Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten, 1881.
21. Kobert, Archiv f. exp. Pharmokol. u. Pathol., Bd. XVI.
22. Lewald, Untersuchungen über d. Uebergang v. Arzneimitteln in d. Milch. Breslau 1857.
23. Bergeret u. Mayençon, Journal de l'anatomie et de la physiologie. Paris 1873.